

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

POUR

N° 1366

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Louis POGGI

Né le 31 janvier 1934, à Guelma (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

1962

A propos
de neuf cas de "Kala-azar"

DIAGNOSTIC

INTERET DE L'ÉPREUVE THÉRAPEUTIQUE

Président : M. MOLLARET, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Louis POGGI

Né le 31 janvier 1934, à Guelma (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

196

A propos
de neuf cas de "Kala-azar"

DIAGNOSTIC

INTERET DE L'ÉPREUVE THÉRAPEUTIQUE



Président : M. MOLLARET, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : LÉON BINET, *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Jean VERNE — 2^e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Éducat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.)	
— <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.)	
— <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicauf</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Broussais</i> : SOULIÉ (P.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.) ;	
<i>BROUET</i> (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> :	
<i>DREYFUS</i> (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Surèsnès) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) .	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . .	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
--------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.).

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.* ;
MM. ABELANET (R.); BUSSET (F.);
CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.),
m. conf. ; NEZELOFF (Ch.); ORCEL
(L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.); CHRISTOL (D.);
LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.* ; BOU-
RILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS
(J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.);
JÉROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Phy- sique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.);
MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER
(G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COIJARD (R.), *pr. s. ch.* ;
MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.* ; BLAN-
CHER (G.); Mlle CORRE-HURST (L.);
M. SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.); DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. DEROBERT (L.), *pr. s. ch.* ;
FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HA-
DENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.);
LE LORIER (G.); LÉVY (J.); MORIN
(P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.);
SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-
ROZAT (J.).

Ophtalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.);
SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL
(M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.);
CAUCHOIX (J.); CERBONNET (G.);
CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.);
DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU
(F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.);
GAUDART D'ALLAINES (Cl. de); GER-
MAIN (A.); LATASTE (J.); LÉVÊQUE (B.);
LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI
(J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.);
ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX
(P.); BOIVIN (P.); CROSNIER (J.);
HARTMANN (L.); LÉPER (J.); MAU-
RICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHET (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER
(J.); POUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.);
BRISAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE
(A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.);
COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COU-
RY (C.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.);
FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIM-
BERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE
(Cl.); LESOBRE (R.); MACREZ (C.);
MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.);
TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. JOSEPH (R.); LAFOURCADE (J.);
LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZI-
CONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROS-
SIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.);
DURAND (J.); GIRARD, *m. conf.* ;
HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., *pr. s. ch.* ; GREMY (F.), *m.*
conf. ; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-phtisiologie :

MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :

MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.);
FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :

M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.),
m. conf. agr.; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :

MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.);
MARCHE (J.).

Urologie :

MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale :

MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.),
pr. s. ch.; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :

MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :

MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :

MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :

M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :

M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté

M. LENA (J.)

Secrétaire principal

Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque,
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine

M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur

Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires

Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOLLARET

Professeur de la Chaire de Clinique des Maladies Infectieuses
de l'Hôpital Claude-Bernard

Médecin des Hôpitaux

Croix de Guerre

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence du jury de notre
thèse.*

Hommages respectueux.

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

INTRODUCTION

Qu'il nous soit tout d'abord permis d'exprimer ici notre reconnaissance au Médecin Commandant J. BERTEIN, à l'obligeance duquel nous devons d'avoir pu suivre, à l'Hôpital militaire annexe de Bône, l'évolution des neuf « kala-azar » qui sont la base de ce travail.

D'aucuns pourront s'étonner que cet ouvrage traite d'une affection qui, exceptionnelle en France, est assurément rare parmi les populations autochtones de l'Est algérien. Mais, d'une part la diversité du recrutement militaire, d'autre part la multiplicité des séjours extra-métropolitains de l'armée française au cours de ces dernières années, nous ont permis, en l'espace de dix-huit mois, d'étudier neuf leishmanioses viscérales.

Les observations que nous rapportons ont été faites chez des militaires qui, avant de nous être adressés, avaient tous séjourné dans une zone d'endémie leishmanienne à l'occasion d'une campagne précédente : soit en Extrême-Orient, soit dans la région de Palestro, en Kabylie, qui a fourni 8 cas sur les 11 « kala-azar » étudiés par FERRAND.

La multiplicité des diagnostics envisagés et des thérapeutiques mises en œuvre chez ces malades ont inspiré le sujet de cette thèse. Nous aimerions montrer que le diagnostic de « kala-azar », s'il est aisé à établir, est souvent responsable de nombreuses erreurs, parce que le médecin n'y pense pas et s'égare parfois longtemps sur d'autres avenues. Le Professeur E. STORTI écrivait dans son ouvrage sur *Le diagnostic des maladies du sang* :

« Le diagnostic de kala-azar, dans nos pays où l'infection leishmanienne est une éventualité assez rare, est très difficile, parce que, devant toute splénomégalie fébrile, anémique et leucopénique, on pense avant tout au paludisme ; c'est seulement lorsque la recherche de l'hématozoaire a été plusieurs fois négative et que le traitement par la quinine est resté sans effet, que l'on pense à une splénomégalie leishmanienne. »

Après un bref rappel historique, épidémiologique et parasitologique, nous nous proposons d'exposer :

- Dans une première partie, les éléments du diagnostic :
 - clinique ;
 - parasitologique ;
 - biologique ;et les modalités actuelles du traitement.
 - Dans une deuxième partie, nos neuf observations.
 - En conclusion, nous aimerions montrer dans quelles conditions on doit envisager le diagnostic de kala-azar, comment étayer ce diagnostic, et l'intérêt du traitement d'épreuve dans les cas où le laboratoire ne nous aura pas apporté de certitude par la mise en évidence du parasite.
-

RAPPEL

A quelle époque l'humanité reconnut-elle le kala-azar comme une entité pathologique ? L'origine du mot, « fièvre noire » en sanscrit, nous permet de penser que les premiers Brahmanes connaissaient déjà cette affection, réputée mortelle il n'y a pas si longtemps encore.

Mais il faut attendre le début du XIX^e siècle pour en trouver les premières descriptions dans la littérature.

En 1830, aux Garo Hill's, McNAUGHT groupe les premières observations.

ROESER, en 1835, aux îles grecques d'Hydra et de Spetzia, CARDARELLI, en 1880, à Naples, commencent à identifier cliniquement la maladie dans le bassin méditerranéen.

En 1903, un soldat britannique est atteint de « fièvre Dum-Dum » (nom local de l'affection). Il est rapatrié des Indes en Angleterre où il ne tarde pas à décéder. Son autopsie est décidée et confiée à LEISHMAN qui eut ainsi ainsi le mérite de découvrir le parasite.

Dans le même temps, à l'autre bout du monde, à Madras (Indes), DONOVAN retrouve les mêmes parasites. En hommage à ces deux savants anglais, l'agent pathogène du kala-azar fut baptisé *Leishmania donovani*.

Quelques temps plus tard, deux savants français, CATHOIRE et NICOLLE, observent les mêmes parasites.

Leishmania donovani est un protozoaire classé dans le genre leishmania, appartenant à la famille des Trypanosomidés.

Ses caractères morphologiques varient suivant les préparations.

— Dans les tissus, c'est un élément ovalaire constitué par un cytoplasme finement alvéolaire qui renferme deux masses chromatiques : l'une arrondie, colorée en violet et excentrique, le noyau ; l'autre, plus foncée, en forme de bâtonnet ou de point, le blépharoplaste. Contenus dans une sorte d'enveloppe ou périplaste, ces éléments de 1,5 à 5 μ de long peuvent être libres,

isolés ou en amas, ou contenus dans des cellules de grande taille du type macrophage, dont le cytoplasme peut être véritablement bourré de parasites.

- Dans les cultures sur eau de condensation de gélose au sang de lapin (milieu N.N.N. = NORRY, MacNEAL, NICOLLE), le parasite s'allonge (10 à 20 μ), son blépharoplaste donne naissance à un cil et le parasite devient mobile (forme leptomonas). Ces éléments peuvent se grouper en rosace.

Comment l'agent pathogène se transmet-il ? La transmission se fait d'homme à homme ou de l'animal à l'homme par l'intermédiaire d'arthropodes piqueurs :

- Les phlébotomes, petits diptères de l'ordre des Nématocaires, de la famille des Psychodidés. Ils habitent dans les lieux sombres : bois épais, encoignures de plafond. Ils piquent surtout la nuit. En Algérie, deux phlébotomes paraissent responsables de la transmission des leishmanies :
 - *Phlebotomus perniciosus* ;
 - *Phlebotomus longicuspis*.
- La tique (*Rhipicephalus sanguineus*) qui s'attaque au chien et à l'homme, mais chez laquelle on n'a pas retrouvé le parasite sous sa forme flagellée. BLANC et CAMINOPETROS, GIRAUD en font l'agent de transmission du kala-azar méditerranéen. Le cycle évolutif de la tique expliquerait les recrudescences de la maladie au printemps et en automne.
- Le pou du chien (*Linognathus piliferus*) a été incriminé par JOYEUX et SICE.

Quant au réservoir de virus, l'homme ne semble pas en jouer le rôle d'une façon importante dans nos régions. Par contre, les chiens sont contaminés très fréquemment et présentent des lésions cutanéo-muqueuses riches en leishmanies.

D'autres animaux, en particulier certains rongeurs, pourraient aussi être des réservoirs à virus.

Comme nous l'avons dit dans notre introduction, le diagnostic de kala-azar est chose relativement aisée. En effet :

- Le tableau clinique, de symptomatologie assez riche, est d'une remarquable monotonie, à tel point que, dans la plupart des ouvrages d'ensemble (en particulier l'article consacré par GIRAUD au kala-azar dans le *Traité de médecine*), aucune mention n'est faite des formes cliniques.
- La symptomatologie générale de la maladie s'explique par le fait que le parasite a une affinité particulière pour le tissu réticulo-endothélial, dont il détermine une hyperplasie, discrète au niveau des ganglions, importante au niveau du foie, maxima au niveau de la rate.

Le tableau clinique sera donc essentiellement celui d'une hépatosplénomégalie fébrile.

Le parasitisme du système réticulo-endothélial des organes hématopoïétiques entraîne : d'une part, un appauvrissement médullaire avec anémie, granulopénie et thrombopénie ; d'autre part, une réaction plasmocytaire avec hypergammaglobulinémie et déséquilibre des réactions de floculation.

ETUDE CLINIQUE

Après une phase d'incubation qui s'étend généralement sur deux à trois semaines, la période d'état est caractérisée par :

a) Des symptômes cardinaux :

- anémie ;
- fièvre ;
- splénomégalie ;
- hépatomégalie.

b) Des symptômes accessoires :

- amaigrissement de la face et du thorax, s'opposant à l'augmentation de plus en plus marquée du ventre soulevé en quelque sorte par la tumeur splénique ;
- troubles intestinaux fréquents : vomissements, diarrhée, dyspepsie ;
- lésions cutanées qui sont assez rares : taches blanchâtres sur la face et sur le tronc.

1) ANÉMIE

L'anémie sera étudiée avec le tableau biologique, mais nous insisterons plus particulièrement sur les symptômes les plus constants et les plus typiques : la fièvre et l'hépatosplénomégalie.

2) FIÈVRE

La fièvre est essentiellement irrégulière, anarchique, à plusieurs clochers quotidiens : anarchie qui défie toute systématisation.

Cette hyperthermie n'obéit ni à la quinine, ni aux antithermiques habituels, ni aux antibiotiques.

La durée de cette phase fébrile est très variable, de deux à six semaines, au terme desquelles la température baisse et finit par céder. Il s'installe alors une période soit franchement apyrétique, soit occupée par des poussées thermiques. Parfois même, l'allure de la courbe paraît ondulante. Quoi qu'il en soit, après plusieurs semaines d'apyrexie, la température du malade s'élève à nouveau ; ce n'est que plus tard, après une longue succession de périodes fébriles et apyrétiques, qu'on observe l'installation permanente d'une fièvre de moyenne intensité.

3) RATE

L'augmentation précoce du volume de la rate est très caractéristique. Cette splénomégalie est ferme, dure, lisse, indolore et, fait essentiel, progressive. Cette progression est régulière, assez rapide, de jour en jour, de semaine en semaine.

La rate peut atteindre d'énormes dimensions et remplir tout l'hypochondre gauche.

Il existe un contraste frappant entre l'abdomen, tendu, volumineux, et le reste du corps : membres décharnés, visage creusé, tronc n'offrant plus que les saillies des omoplates et des côtes.

La rate tout entière augmente de volume uniformément, sans se déformer, ou, au contraire, en s'incurvant vers l'ombilic (classique « rate en équerre »). On perçoit facilement à la palpation l'encoche du bord antéro-interne, ce qui permet de différencier cette rate de la rate palustre (si fréquente dans les pays d'endémie leishmanienne) dont l'encoche n'est pas accessible, l'hypertrophie splénique s'orientant vers le bassin en direction généralement verticale.

4) FOIE

Le foie est généralement hypertrophié, mais à un degré moindre que la rate. Son accroissement est, classiquement, plus tardif.

Le foie reste de consistance ferme.

Cette hépatomégalie, dont le caractère est d'être essentiellement progressive, s'accompagne fréquemment d'un syndrome d'insuffisance hépatique.

* *

De cette description clinique, nous retiendrons que toute splénomégalie progressive accompagnée d'hépatomégalie et, surtout, d'une fièvre irrégulière et anarchique qui ne fait pas sa preuve, doit évoquer le diagnostic de kala-azar, surtout si le malade a séjourné dans une région d'endémie leishmanienne et, *a fortiori*, s'il y habite.

ETUDE BIOLOGIQUE

L'appoint du laboratoire est d'un grand secours dans le diagnostic de kala-azar, permettant ainsi :

- la mise en évidence de signes hématologiques ;
- la mise en évidence de signes humoraux.

I. — SIGNES HÉMATOLOGIQUES

L'anémie est un des signes cardinaux de la maladie. Cliniquement, elle se caractérise par une teinte cireuse du visage « couleur de porcelaine » avec pâleur des téguments et des muqueuses.

Si le chiffre des globules rouges peut pendant un certain temps se maintenir à un taux subnormal, le plus souvent il s'abaisse peu à peu pour atteindre 2.000.000 à 2.500.000/mm³ à la période d'état.

Le taux de l'hémoglobine suit une marche à peu près parallèle, la valeur globulaire reste donc normale ou voisine de la normale.

L'anisocytose, la poïkilocytose, la polychromatophilie sont fréquemment observées.

Cette anémie n'obéit à aucune des médications qui agissent sur l'hématopoïèse : le fer, l'arsenic, les extraits hépatiques, l'acide folique, la vitamine B12 restent sans effet.

Le taux des globules blancs est beaucoup plus significatif, les modifications leucocytaires pouvant précéder la chute des globules rouges.

La leucopénie est la règle. Souvent extrême, elle peut descendre à 4.000, 3.000 et même 2.000 globules blancs/mm³ ; dans une observation de CORONA, ce chiffre était tombé à 700/mm³.

La formule leucocytaire objective une mononucléose marquée : la proportion des mononucléaires varie entre 55 et 85 %, tandis que le pourcentage des polynucléaires diminue. Assez souvent, on note une éosinophilie élevée qui, d'après LÉVY, apparaît aux approches de la guérison.

Le nombre des plaquettes sanguines est sensiblement normal, quoique assez souvent diminué dans les formes aiguës.

Le taux des réticulocytes oscille généralement entre 2 et 4 %, tandis que l'on note assez souvent une réaction érythroblastique dans les frottis de moelle osseuse.

II. — SIGNES HUMORAUX

1) DESEQUILIBRE DES PROTEINES SERIQUES

Le chiffre des protéines totales est parfois élevé, entre 80 et 85 g/litre, parfois abaissé fortement, entre 40 et 44 g/litre.

Mais c'est surtout dans le bouleversement des rapports entre les différentes fractions des protéines sériques qu'apparaît la signature du ka'a-azar.

BRAMACHARI, le premier, montra qu'il existait dans le sérum une globuline en excès, qui précipitait facilement par l'eau : l'euglobuline.

Dans le même temps, le chiffre de l'albumine diminue peu à peu, de sorte qu'on assiste bientôt à une véritable inversion du rapport entre les albumines et les globulines, plus particulièrement l'euglobuline.

Plusieurs réactions et techniques de laboratoire ont été proposées pour mettre en évidence ce déséquilibre protéique.

• GLOBULIN-TEST

Sous le nom de « globulin-test », BRAMACHARI, RAY et SIA, aux Indes, ont préconisé comme moyen de diagnostic la précipitation des globulines en excès dans le sérum par l'eau distillée. On additionne le sérum du malade de deux parties d'eau distillée : en cas de réaction positive, le mélange se trouble et un précipité se forme aussitôt. Cette réaction n'est pas spécifique : elle n'est pas constamment positive, et d'autres affections peuvent parfois la donner.

• FORMOL-LEUCOGEL-RÉACTION

La « formol-leucogel-réaction de GATÉ et PAPACOSTA donne également des indications de probabilité.

NAPIER a adapté cette réaction au diagnostic de la leishmaniose viscérale. A 1 cm³ de sérum, on ajoute 1 ou 2 gouttes de formol :

- au bout de une à deux minutes, le sérum se gélifie puis devient blanchâtre ; ce phénomène porte le nom de lactescence ou opacification ;
- au bout de trois à vingt minutes, quelquefois au bout de plusieurs heures, le sérum se solidifie complètement et prend l'aspect du blanc d'œuf cuit.

Cette réaction n'est pas spécifique :

- elle peut être négative au début de la maladie, lorsque les parasites sont nombreux ;
- on la retrouve aussi dans plusieurs autres affections et même avec des sérums normaux.

• URÉA-STIBAMINE

La réaction de CHOPRA et GUPTA est basée sur le fait que tous les composés organiques d'antimoine en contact avec le sérum de malades atteints de kala-azar donnent un précipité massif.

Ils ont utilisé comme réactif la solution aqueuse à 4 % d'urée-stibamine.

La technique de la réaction est très simple. Il suffit de disposer de trois tubes à hémolyse :

- dans le premier tube, on met 1 cm³ du sérum suspect, très récemment prélevé et non chauffé ;
- dans le deuxième tube, on met 1 cm³ du même sérum dilué au 1/5^e dans de l'eau physiologique ;
- dans le troisième tube, on met 1 cm³ du même sérum dilué au 1/10^e dans de l'eau physiologique.

Dans chacun de ces tubes, on fait tomber V à X gouttes de la solution stibiée, et l'on voit se former un précipité dont la valeur indicatrice est surtout appréciable avec le sérum dilué au 1/10^e.

Comme les précédentes, cette réaction n'est pas spécifique : elle est positive dans un grand nombre d'autres affections.

• THYMOL-TEST

Le « thymol-test » de MacLAGAN peut être considéré, par son intensité, comme spécifique du kala-azar, abstraction faite d'autres causes évidentes d'hépatite.

On prépare une solution saturée au thymol à pH 7,55. Dans un tube à hémolyse, on met 0,5 cm³ de sérum du malade que l'on mélange à 3 cm³ de solution au thymol, et on agite.

Dans un tube témoin, à 0,5 cm³ de sérum du malade, on ajoute 3 cm³ d'une solution à pH 7,55 sans thymol, et on agite.

Après trente minutes d'attente, on apprécie l'opacité du milieu au photomètre et on exprime le résultat en unités Vernes.

Cette réaction est plus précoce que la « formol-leucogel-réaction » et permet de suivre l'évolution de l'affection par la photométrie.

Bien d'autres réactions ont été proposées ; elles sont toutes dépourvues de spécificité et n'ont qu'une valeur de probabilité.

Tout autre est l'intérêt de l'électrophorèse qui a permis d'étudier avec une précision beaucoup plus grande le déséquilibre des protéines sériques : chez un malade atteint de kala-azar, l'albumine s'abaisse de plus en plus, tandis que le chiffre de la gamma-globuline s'élève considérablement.

2) AUTRES SIGNES HUMORAUX

- CHOLESTÉROL

Le cholestérol sanguin est généralement abaissé.

- BILIRUBINÉMIE

La bilirubinémie indirecte est généralement augmentée, tandis que la bilirubinémie directe reste normale.

- RÉSERVE ALCALINE

La réserve alcaline est généralement abaissée.

MISE EN EVIDENCE DU PARASITE

La mise en évidence du parasite présente un intérêt certain, puisqu'elle permet d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic. Mais ce n'est pas toujours chose aisée.

Cinq examens sont utilisés dans cette recherche :

- ponction de rate ;
- ponction de foie ;
- ponction de moelle osseuse ;
- examen du sang périphérique ;
- ponction ganglionnaire.

1) PONCTION DE RATE

Elle se fait avec une aiguille en acier, fine, neuve, montée sur une seringue bien sèche de 1 à 2 cm³, dans laquelle on doit obtenir un vide aussi parfait que possible.

La ponction se fait immédiatement au-dessous du rebord costal gauche sur la ligne médiane de la rate. La respiration doit être maintenue en inspiration forcée au moment où l'aiguille pénètre dans la rate, afin d'éviter toute dilacération du tissu splénique.

Pour éviter une hémorragie éventuelle, on peut administrer du chlorure de calcium vingt-quatre heures avant la ponction.

Le malade doit rester couché au moins une demi-heure après l'opération en évitant les mouvements brusques, les efforts, surtout à son lever.

Cet examen n'est pas sans danger et provoque quelquefois des accidents mortels, surtout chez ces malades asthéniques et sujets aux troubles de la coagulation sanguine. Beaucoup de médecins hésitent à le pratiquer.

2) PONCTION DU FOIE

Sa technique est identique : l'aiguille est enfoncée sur une ligne partant du milieu de l'aisselle droite, entre les deux dernières côtes ; elle est dirigée un peu obliquement vers le haut.

Les parasites y sont retrouvés moins fréquemment que dans la rate.

3) PONCTION DE MOELLE OSSEUSE

Elle se fait généralement :

- chez l'enfant, au niveau de l'épiphyse supérieure du tibia, dans sa partie la plus rapprochée de la diaphyse, au point de jonction entre l'épiphyse et la face interne de la diaphyse ;
- chez l'adulte, au niveau du sternum, en dehors de la ligne médiane, à hauteur des deuxième et troisième espaces intercostaux, ou à la crête iliaque.

Cet examen présente en outre l'avantage d'établir un médullogramme qui permet de suivre la réparation de l'anémie au cours du traitement.

4) EXAMEN DU SANG PÉRIPHÉRIQUE

Il permet parfois de mettre en évidence le parasite que l'on rencontre le plus souvent dans les mononucléaires et plus rarement dans les polynucléaires.

5) PONCTION GANGLIONNAIRE

COCHERAN préconise l'examen du suc ganglionnaire après ponction d'un ganglion superficiel.

Cette méthode est simple et peu dangereuse, mais les parasites sont plus rarement retrouvés.

* *

Pour avoir le maximum de chances d'aboutir à un résultat, ces recherches parasitologiques doivent être faites avec une technique rigoureuse. Les préparations seront effectuées, fixées, colorées soigneusement, leur examen sera conduit méthodiquement.

Lorsque l'examen direct est négatif, on peut mettre les leishmanies en évidence par culture sur milieu N.N.N.

Dans cette recherche du parasite, les chances d'échec sont grandes. En effet, les ponctions ne ramènent que des quantités minimales du tissu à examiner, souvent dépourvu de parasites. On en est alors réduit à répéter les ponctions.

TRAITEMENT

Classiquement, le kala-azar était considéré comme une maladie éminemment grave et les statistiques de mortalité donnaient des chiffres de 100 %.

Il fallut attendre 1915 et l'introduction de la thérapeutique antimoniale par l'école italienne du Professeur JEMMA pour voir tomber ces chiffres à 20 %.

Actuellement, on peut considérer ces chiffres comme à peu près nuls. A quoi sont dus ces progrès ? A la découverte de nouveaux produits : les diamidines et les antimonies pentavalents.

Le traitement comportera deux aspects : l'un étiologique, à base d'un produit spécifique contre le parasite ; l'autre symptomatologique, qui visera à réparer les dégâts consécutifs à la présence du parasite dans l'organisme.

Nous n'étudierons ici que les thérapeutiques spécifiques du kala-azar.

Nous mentionnerons, pour mémoire, les premiers composés stibiés utilisés contre *Leishmania donovani* :

a) Composés inorganiques :

Le tartrate double d'antimoine et de potasse qui est un produit très toxique. Il provoque des troubles digestifs et des accidents de type anaphylactique ou nitritoïde. On l'utilise par voie veineuse, à la dose de 0,06 g à 0,08 g chez l'adulte ; les injections étant renouvelées trois fois par semaine par séries de 10 à 12 injections.

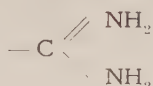
b) Composés organiques :

- Le stibényl qui contient 34 % d'antimoine. Il est injectable par voie intramusculaire, mais peu actif.
- Le néostibosan qui contient 42 % d'antimoine. Il est beaucoup plus efficace par voie veineuse à raison de trois injections par semaine de 0,10 g à 0,30 g chez l'adulte, par séries de 10 à 12 piqûres.
- Le gluconate d'antimoine ou solustibosan est utilisé par voie intramusculaire à raison de deux injections par jour pendant cinq jours avec une dose totale de 0,4 g par kg de poids.

— L'uréastibanime donne d'excellents résultats, mais elle n'est pas dépourvue de toxicité. On l'utilise par voie veineuse, à raison de trois injections par semaine, à doses croissantes (0,05 g à 0,20 g), avec un total de 2,70 g à 3 g.

Nous devons à l'industrie française d'avoir mis à notre disposition des produits actifs et inoffensifs : les diamidines et le glucantime qui est un antimonié pentavalent.

• Les *diamidines* sont des molécules symétriques à fonction amidine :



Le produit utilisé dans le traitement des leishmanioses est le 4-4 diamidino diphénoxypentane, ou pentamidine, employée sous forme de sels : chlorhydrate-diiséthionate-diméthane-sulfonate. On l'administre par voie intramusculaire à raison d'une injection par jour ou tous les deux jours, en séries de six, renouvelables après un repos d'un mois. La première injection est de 2,5 mg par kg de poids, la deuxième et les suivantes de 4 mg par kg de poids.

La tolérance générale du médicament parfaite les malades, si éprouvés soient-ils par leur maladie, n'éprouvent aucun malaise, et on enregistre assez rapidement une nette amélioration de l'état général.

La tolérance locale est moins bonne, les injections sont souvent douloureuses, donnant lieu à un petit suintement sanguin ; on a aussi signalé des cas de paralysie sciatique transitoire à la suite d'une cure de diamidine par ailleurs parfaitement efficace (P. GIRAUD, R. BERNARD). Ce remède est d'une bonne efficacité, qu'il soit employé seul, ou suivi d'un traitement antimonié ; on relève dans la littérature nombres de succès thérapeutiques qui lui sont imputables.

Jusqu'à ces dernières années on ne disposait que de médicaments antimoniés trivalents, peu actifs ; de là une nette préférence pour les diamidines.

• L'introduction d'un antimonié pentavalent, découvert par des chimistes français a supplanté la pentamidine dans l'arsenal thérapeutique anti-leishmanien, et a permis de transformer du tout au tout le pronostic du kala-azar. Il s'agit de l'antimonié de N-méthylglucamine ou 2.168 R.P. ou glucantime : SbO_3H , $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$. Sa formule développée est la suivante :



Il se présente sous forme d'une poudre très fine, blanche, d'odeur faible, facilement soluble dans l'eau ; la solution obtenue, stable, est pratiquement neutre.

Il renferme 28,5 % d'antimoine et 4,5 % d'azote.

Le glucantime est présenté en ampoules de 5 cm³ de solution aqueuse à 30 %. Chaque ampoule renferme donc 1,50 g de 2.168 R.P., correspondant à 0,425 g d'antimoine. Chez l'adulte, la dose quotidienne active est voisine de 0,10 g de glucantime par kg de poids, soit une ampoule pour 15 kg de poids.

Les injections seront faites tous les jours par voie intramusculaire profonde. Il est préférable, pour la première et même la deuxième injection de tâter la susceptibilité du malade par des doses plus faibles.

Le traitement comporte, en général, une cure de 12 à 15 injections, suivies, après une période de repos de quinze jours d'une nouvelle cure de consolidation semblable à la première.

La remarquable efficacité du glucantime dans le traitement du kala-azar humain est apparue dès les premiers essais cliniques. Ceux-ci ont été conduits simultanément, pendant les années 1945-1946 à Alger (SARROUY et Coll.), Tunis (P. DURAND et Coll.) et Lyon (SOHIER et Coll.). Elle a été, depuis, confirmée par d'autres observateurs.

Employé à l'exclusion de toute autre thérapeutique, le glucantime suffit à provoquer la régression rapide des manifestations cliniques et hématologiques de la maladie, ainsi que la stérilisation parasitologique. L'action sur la fièvre est, généralement, spectaculaire ; dans la plupart des cas, dès la troisième ou la quatrième injection, l'apyrexie est définitivement obtenue. L'effet est remarquable sur la splénomégalie qui rétrocede dès la première série d'injections.

Parallèlement, l'état général s'améliore de façon surprenante ; on assiste à une nette reprise du poids, et le teint se recolore.

La guérison clinique est confirmée par le laboratoire : la réparation de l'anémie est rapide, la formule sanguine redevient normale dès la fin de la première cure.

Souvent, à la fin de la première cure, on ne retrouve plus de leishmanies dans la pulpe médullaire, non plus que dans la rate.

Les réactions sérologiques (au formol, à l'antimoine, à l'eau distillée) sont aussi négatives et le déséquilibre protidique sanguin se répare, quoique dans un délai plus long.

La tolérance locale du glucantime est assez bonne, mais les injections sont parfois douloureuses, et certains auteurs ont décrit des abcès aux points d'injection et des paralysies sciatiques assez sérieuses. Il conviendra donc de pratiquer les injections avec une asepsie et une technique parfaites si l'on veut éviter ces incidents, parfois ennuyeux.

La tolérance générale du glucantime est excellente. Au nombre des rares incidents qui lui sont imputables, signalons : une diarrhée

intense, une réaction fébrile passagère accompagnée de frissons, ou encore une sensation lipothymique avec sueurs, s'observant parfois lors des premières injections. La « toux stibiée » et les vomissements peuvent survenir, quoique plus rarement.

Mais il faut savoir que tout traitement antimonié oblige à un certain nombre de précautions, à cause de la toxicité du médicament pour le myocarde, et à cause de son accumulation dans l'organisme.

En cours de traitement, il y a donc lieu de pratiquer des E.C.G. qui pourraient montrer des modifications du tracé dues à l'antimoine : allongement de l'espace S.T., aplatissement ou inversion de l'onde T. Ces modifications sont transitoires et rétrocedent quelques semaines après la fin du traitement.

En résumé, l'efficacité du glucantime sur le kala-azar est excellente, mais nous pensons que l'on ne doit pas oublier les incidents, toujours possibles, de la cure stibiée même avec un produit en général bien supporté.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Monsieur H...

— Le 7 janvier 1958, M. H... est hospitalisé pour, depuis dix jours :

- atteinte de l'état général très importante
- anorexie ;
 - asthénie intense ;
- myalgies et arthralgies gênant la marche ;
- sueurs profuses ;
- céphalées intermittentes ;
- température vespérale à 38°5 ;
- état nauséeux ;
- constipation ;
- le malade aurait fait une hémoptysie il y a dix jours.

A l'examen, on note :

- tension artérielle à 8,5-5 ;
- bruits du cœur légèrement assourdis ;
- appareil pleuro-pulmonaire normal tant du point de vue auscultation que percussion, que radiologique ;
- l'examen neurologique est négatif et, en particulier, ne révèle aucun syndrome méningé ;
- la symptomatologie digestive est assez riche :
 - langue saburrale,
 - anorexie globale,
 - constipation ;
- l'abdomen est souple et légèrement sensible ;
- le foie est de volume normal ;
- la rate est :
 - volumineuse, débordant de cinq travers de doigt le rebord costal gauche,
 - dure,

- mobile très légèrement,
- sensible.

Des examens complémentaires sont alors demandés :

- une radiographie pulmonaire qui ne montre aucune altération du parenchyme pulmonaire, non plus que de la transparence pulmonaire ;
- une cuti-réaction qui est négative ;
- une vitesse de sédimentation qui est à 70-100 ;
- un hémogramme qui montre :
 - globules rouges : 5.000.000/mm³
 - globules blancs : 8.000/mm³, dont :
 - poly. neutro. : 64 %
 - poly. éosino. : 6
 - poly. baso. : 0
 - lympho. : 24
 - mono. : 4
- une recherche d'hématozoaires qui se révèle négative ;
- une urée à 0,50 g/litre ;
- une analyse d'urine qui montre :
 - des traces d'albumine,
 - pas de glucosurie,
 - une cytotactériologie négative,
 - aucun sédiment urinaire.

Suspectant un accès palustre à son arrivée dans le service et avant tout résultat d'examen, le malade est mis à la quinine pendant trois jours.

On ne note aucune amélioration et la température reste inchangée.

— Le 10 janvier, on prescrit : chloramphénicol et cortancyl. Et, au bout de deux jours, on note :

- apyrexie totale ;
- nette amélioration de l'état général ;
- mais la rate reste volumineuse, dure et sensible.

Devant ces résultats, on arrête le cortancyl.

— Le 20 janvier, la reprise thermique est très nette (38°6 le matin, 39°2 le soir), accompagnée de troubles digestifs et d'un fléchissement de l'état général. L'examen ne montre rien de nouveau.

On prescrit alors : terramycine et cortancyl. N'obtenant aucune amélioration, le 25 janvier, on ajoute : pénicilline et streptomycine.

— Le 28 janvier, l'apyrexie est obtenue, mais l'état général reste inchangé et la rate identique tant par son volume que par sa consistance.

— Le 4 février : reprise thermique à 39°2 et état général très altéré.

Devant cette pyrexie persistante, le 11 février, on suspend tout traitement antibiotique. On envisage le diagnostic de kala-azar et on essaye d'étayer ce diagnostic par des examens de laboratoire :

- la formol-leucogel-réaction est positive ;
- le globulin-test est positif ;
- le test de MacLagan est à 32 unités Vernes ;

- à l'électrophorèse : hypergammaglobulinémie à 36,4 % ;
- un deuxième hémogramme montre :
 - une anémie modérée à 4.000.000/mm³,
 - une leucopénie avec neutropénie et mononucléose ;
- la recherche du parasite à la ponction sternale et dans le sang périphérique est négative.

Devant les arguments cliniques et biologiques, malgré l'absence de certitude parasitologique, on entreprend le 21 février un traitement par le glucantime.

Dans les jours qui suivent, on assiste à une chute brutale de la température, à une fonte splénique (la rate ne débordant plus que de deux travers de doigt) et à une très nette amélioration de l'état général.

- Le 10 mars, on interrompt le glucantime : reprise thermique très nette à 38°.

Cette pyrexie persistant, on se décide le 14 mars à entreprendre une cure de pentamidine, qui sera interrompue le 20 mars.

- Le 21 mars, on institue une deuxième cure de glucantime. On ne note aucune amélioration, mais au contraire :

- apparition de très violentes douleurs abdominales à majoration spléno-hépatique ;
- vomissements ;
- des signes urinaires :
 - albuminurie importante,
 - cylindres granuleux,
 - oligurie confinante à l'anurie ;
- la splénomégalie est redevenue aussi importante qu'auparavant.

Devant ce syndrome, le 26 mars, on supprime le glucantime.

- Le 29 mars, l'état du malade est très grave :

- somnolence avec phases d'agitation ;
- vomissements abondants ;
- tension artérielle à 7-5 ;
- azotémie à 1,90 g/litre ;
- anurie ;
- anémie importante à 1.800.000 globules rouges par mm³ ;
- leucopénie à 1.800 leucocytes par mm³ ;
- douleurs abdominales intolérables, nécessitant la morphine.

Ce tableau évoque une intoxication stibiée, et le malade est traité comme un anurique :

- perfusions sucrées insulínées ;
- transfusions sanguines isogroupes ;
- auréomycine par voie veineuse.

- Le 2 avril, la température tend à revenir progressivement à la normale. L'épisode anurique s'améliore et le malade réussit peu à peu à boire un litre de liquide par jour, il persiste une anorexie absolue aux solides.

L'azotémie tombe à 1,20 g/litre et les concentrations uréiques dans l'urine sont relativement satisfaisantes.

Après transfusion de 1,5 litre de sang en trois jours, le taux des hématies remonte à 2.700.000/mm³.

Par contre, il s'est installé un syndrome de cirrhose ictéro-ascitique :

- ictère conjonctival très net ;
- rate dure débordant de trois travers de doigt ;
- ascite modérée ;
- foie dure, peu hypertrophié ;
- mélcena constaté.

En somme, il semble s'être établie la phase cirrhogène d'un syndrome de Banti d'origine leishmanienne probable. Cette transformation est à mettre sur le compte de l'intoxication médicamenteuse.

Dans les jours qui suivent, on note une amélioration progressive :

- retour rapide à l'apyrexie ;
- disparition de l'ictère ;
- assèchement de l'ascite ;
- foie revenu à la normale, mais encore douloureux à la percussion ;
- reprise de l'appétit et du poids ;
- mais persistance d'une splénomégalie ferme de un travers de doigt.

Le malade est envoyé en convalescence pendant un mois, à la suite duquel on le met au glucantime pour une cure de dix jours. Il quitte le service complètement rétabli, ne présentant plus aucune splénomégalie.

Il semble bien que l'on puisse penser à un kala-azar, dont l'évolution a été troublée par une hépato-néphrite stibiée.

OBSERVATION N° 2

Monsieur D... (d'origine sénégalaise)

— Le 27 avril 1958, M. D... est évacué sur l'Hôpital militaire annexe de Bône, pour : « Splénomégalie et fièvre prolongée, oscillante, ayant débuté dans le courant du mois de mars ».

A l'entrée, on note :

- état général très médiocre : perte de poids de 11 kg depuis le mois de mars (49 kg au lieu de 60 kg) ;
- température très irrégulière, entre 36°8 et 40°, affectant une allure vaguement ondulante ;
- auscultation cardio-pulmonaire : R.A.S. ;
- foie légèrement hypertrophié, dépassant le rebord costal de un travers de doigt, légèrement sensible ;
- rate dépassant le rebord costal de deux travers de doigt, dure, lisse, indolore ;
- pas d'adénopathies, ni d'éléments cutanés.

Divers examens sont pratiqués pour essayer de mettre en évidence : un paludisme, une brucellose, une salmonellose, un kala-azar :

- recherche d'hématozoaires : négative ;
- hémoculture : négative ;

- séro-diagnostic de Widal : négatif ;
- séro-diagnostic de la fièvre de Malte : négatif ;
cuti-réaction : douteuse ;
- globulin-test : négatif ;
- hémogramme :
 - globules rouges : 3.800.000/mm³
 - globules blancs : 4.400/mm³
 - poly. neutro. : 67 %
 - poly. baso. : 2
 - poly. éosino. : 8
 - lympho. : 19
 - mono. : 4
- électrophorèse :
 - albumine : 35,4 %
 - α_1 -globuline : 6,1
 - β -globuline : 13
 - α_2 -globuline : 11,2
 - γ -globuline : 34,3
- myélogramme :
 - moelle hyperplasique dans la lignée érythro-poïétique,
 - présence de plasmocytes,
 - pas de leishmanies ;
- cholestérol total : 1,80 g/litre ;
- MacLagan : 35 unités Vernes ;
- Hanger : + ++ ;
- coproculture : négative.

L'absence de leishmanies à la ponction sternale et dans le sang, la formol-leucogel-réaction qui se révèle douteuse, le globulin-test négatif font rejeter l'hypothèse d'un kala-azar.

Devant l'absence de toute certitude clinique et biologique quant à cette affection, divers traitements sont mis en œuvre successivement :

- nivaquine dans l'hypothèse d'un paludisme ;
- streptomycine, isoniazide et P.A.S. dans l'hypothèse d'une tuberculose splénique chez ce sujet de race noire, transplanté ;
- émétine et strychnine dans l'hypothèse d'une amibiase hépatique. Cette thérapeutique semble donner un résultat sur la courbe thermique qui se maintient entre 37° et 38°, mais reprend néanmoins son niveau antérieur dès que la cure est terminée.

— Le 15 mai 1957, on fait une ponction-biopsie du foie pour vérifier la possibilité soit d'une hépatite anictérique, soit d'un kala-azar. Elle est envoyée au Val-de-Grâce et donne les résultats suivants : « Absence de leishmanies, absence de processus folliculaire évoquant une tuberculose, présence d'îlots inflammatoires disséminés, lympho-plasmocytaires dans le lobule ; quelques aspects de cytolyse ; réaction de sclérose jeune, assez diffuse. Cet aspect est en faveur d'un foie infectieux. »

On prescrit auréomycine et cortancyl qui n'ont aucun effet sur la courbe thermique.

— Le 12 juin, à l'occasion d'un hémogramme, on découvre, fortuitement, la présence de quelques parasites intra-monocytaires ayant l'aspect de leishmanies.

— Le 13 juin, on institue un traitement au glucantime de 15 injections, soit jusqu'au 27 juin.

L'effet est spectaculaire sur la courbe thermique qui redevient normale à partir du 16 juin. Les autres symptômes de la maladie sont peu influencés par cette première cure de glucantime.

— Le 12 juillet, après quinze jours de repos, on entreprend une cure de consolidation de 14 injections.

— Le 25 juillet, le malade totalement apyrétique est envoyé en convalescence.

— Revu le 25 août, le malade présente :

- un état général excellent ; le poids est remonté à 62 kg ;
- une apyrexie totale et prolongée ;
- un foie revenu à la normale ;
- une rate non palpable, mais encore percutable ;
- un taux de globules rouges à 4.200.000/mm³.

En résumé, chez un malade qui présentait :

a) Cliniquement :

- une hépato-splénomégalie ;
- avec fièvre irrégulière ;
- et très mauvais état général.

b) Biologiquement :

- une anémie ;
- une modification leucocytaire ;
- un déséquilibre protidique (Hanger, MacLagan, électrophorèse) ;
- un foie infectieux à l'examen histologique.

On a suspecté :

- un paludisme ;
- une brucellose ;
- un kala-azar.

N'ayant aucune certitude quant à ces deux diagnostics, on a institué un traitement pour :

- tuberculose splénique ;
- amibiase ;
- hépatite anictérique.

La découverte fortuite de leishmanies intra-monocytaires a conduit à instituer, trois mois après le début de l'affection, un traitement par la glucantine qui a donné des résultats spectaculaires.

OBSERVATION N° 3

Monsieur T...

— Le 12 février 1959, M. T... entre dans le service pour : « Depuis deux mois, épisode fébrile avec frissons et sueurs, accompagné d'une splénomégalie importante et ayant résisté à un traitement antipalustre. »

A l'examen, on note :

- état général très médiocre : poids à 54 kg ;
- température à 38° ;
- l'abdomen est souple, mais dans l'hypocondre gauche, il existe une masse volumineuse débordant le rebord costal gauche de quatre travers de doigt, s'étendant jusqu'à la région épigastrique et retrouvée sur la ligne axillaire moyenne. Masse assez ferme, douloureuse à la palpation, non mobilisable, sans contact lombaire. Il semble s'agir d'une rate ;
- le foie n'est pas hypertrophié ;
- rien à signaler du point de vue cardio-pulmonaire.

Le malade est mis à la nivaquine en attendant le résultat des examens complémentaires demandés :

- séro-diagnostic de Widal : négatif ;
- séro-diagnostic de la fièvre de Malte : négatif ;
- MacLagan : 50 unités Vernes ;
- Hanger : +++ ;
- hémogramme :

— globules rouges : 3.200.000/mm³

— globules blancs : 4.000/mm³

— poly. neutro. : 57 %

— poly. éosino. : 1

— poly. baso. : 0

— lympho. : 21

— mono. : 13

— recherche d'hématozoaires : négative.

— Le 21 février, la température est toujours à 38° et n'a pas réagi à la nivaquine.

On prescrit alors auréomycine et cortancyl. L'apyrexie est obtenue le 25 février. On poursuit alors le traitement.

— Le 11 mars, on note une reprise thermique très nette, semblant coïncider avec un arrêt du cortancyl. Malgré la prescription de cortancyl à forte dose, la température reste élevée.

Devant ces échecs thérapeutiques successifs, cette anémie avec leucopénie marquée, cette splénomégalie, cette fièvre anarchique, on pense au kala-azar, et on poursuit des investigations dans ce sens :

— un nouvel hémogramme montre :

— une anémie à 2.200.000 hématies/mm³

— une leucopénie à 3.500 leucocytes/mm³, avec :

- poly. neutro. : 38 %
- lympho. : 50
- mono. : 12

- globulin-test : négatif ;
- hypergammaglobulinémie à 41,2 % à l'électrophorèse ;
- une ponction-biopsie du foie donne les résultats suivants : « Aucun aspect histologique particulier, pas de processus de sclérose ni de dégénérescence parenchymateuse. Après coloration au Giemsa, il n'a pas été mis en évidence de leishmanies » ;
- formol-leucogel-réaction : négative ;
- les leishmanies sont encore recherchées par ponction sternale et dans le sang, mais en vain.

— Le 17 mars, malgré l'absence de parasites, on institue un traitement d'épreuve par le glucantime.

— Le 21 mars, après quatre injections, l'apyrexie est totale, l'état général est en nette amélioration.

Après une série de 15 injections, on note :

- apyrexie ;
- nette augmentation du taux des globules rouges (à 4.400.000/mm³) et des polynucléaires à 69 % ;
- néanmoins, la rate reste toujours volumineuse, bien qu'elle ait régressé d'un travers de doigt ;
- l'état général s'améliore : le malade a repris 3 kg et pèse maintenant 57 kg.

Après quinze jours de repos, on prescrit une cure de consolidation au glucantime et le malade est envoyé en convalescence pendant un mois.

Le malade est revu au mois de juin :

- poids : 61,300 kg ;
- état général excellent ;
- hémogramme : normal ;
- à l'électrophorèse : gammaglobulinémie à 21 % ;
- la rate est presque normale : son pôle inférieur est accessible en inspiration forcée.

Donc, devant :

- une splénomégalie ;
- un déséquilibre protidique ;
- une fièvre anarchique ;
- une anémie ;

on a institué un traitement au glucantime, sans aucune preuve parasitologique. Les résultats ont été spectaculaires. L'effet thérapeutique obtenu permet d'affirmer que l'on était en présence d'un kala-azar.

OBSERVATION N° 4

Monsieur S...

— Le 23 novembre 1959, M. S... est évacué dans le service pour, depuis dix jours : « Fièvre élevée avec sueurs, frissons, présentant des rémissions matinales ; splénomégalie ; une cure de nivaquine n'ayant apporté aucun résultat. »

A l'examen, on note :

- température à 39°1 ;
- hépatomégalie de deux travers de doigt ;
- splénomégalie ferme et lisse de un travers de doigt ;
- fosse iliaque droite gargouillante ;
- langue saburrale et sèche ;
- pouls à 80 pulsations par minute ;
- céphalées ;
- insomnies.

Une formule-numération pratiquée en urgence montre :

- globules rouges : 3.940.000/mm³
- globules blancs : 3.700/mm³, dont :
 - poly. neutro. : 36 %
 - poly. baso. : 0
 - poly. éosino. : 4
 - lympho. : 44
 - mono. : 16

Devant les divers éléments de ce syndrome :

- la splénomégalie fébrile ;
- les céphalées ;
- les insomnies ;
- la fosse iliaque droite gargouillante ;
- la langue sèche et saburrale ;
- le pouls à 80 pulsations par minute ;
- la leucopénie avec granulopénie et lymphocytose ;

l'éventualité d'une salmonellose paraît des plus vraisemblables.

On prescrit un traitement au chloramphénicol et on demande :

- une hémoculture qui se révélera négative ;
- un séro-diagnostic de Widal qui ne montrera aucune agglutination.

Après dix jours de ce traitement, l'apyrexie n'est pas obtenue et la température se maintient aux alentours de 38°, avec un clocher matinal à 39° survenant soit chaque jour, soit un jour sur deux. Cette fièvre est accompagnée de quelques frissons et de sueurs abondantes.

Du point de vue clinique, aucun élément nouveau n'est apparu : l'hépatomégalie et la splénomégalie sont toujours identiques.

Une formule-numération du 30 novembre montre :

- la persistance de l'anémie à 3.910.000 hématies/mm³ ;

— une normalisation de la formule leucocytaire avec 5.800 leucocytes/mm³, dont :

- poly. neutro. : 57 %
- poly. éosino. : 1
- lympho. : 29
- mono. : 13

Devant cette hépato-splénomégalie fébrile ayant résisté, d'une part aux anti-palustres, d'autre part au chloramphénicol, on pense à une leishmaniose viscérale et on cherche à le prouver par des examens :

- MacLagan : 20 unités Vernes ;
- Hanger : + + + + ;
- formol-leucogel-réaction : + ;
- globulin-test : + ;
- électrophorèse :

- albumine : 36,3 %
- α_1 -globuline : 5,5
- α_2 -globuline : 11,4
- β -globuline : 12,6
- γ -globuline : 34,2

- une ponction sternale ne montre pas de leishmanies à l'examen direct et la culture sur milieux de N.N.N. ne pousse pas ;
- le parasite n'est pas non plus retrouvé dans le sang.

Devant ce tableau clinique et biologique, malgré l'absence de certitude parasitologique, un traitement d'épreuve par le glucantime est entrepris le 8 décembre.

Après sept jours de traitement :

- la courbe thermique revient à la normale ;
- l'hépto-splénomégalie disparaît.
- Le 22 décembre, après 14 injections de glucantime, le traitement est arrêté :
 - l'apyrexie est totale ;
 - la rate n'est plus percutable ;
 - le foie a repris un volume normal ;
 - à la formule-numération :
 - globules rouges : 4.820.000/mm³ ;
 - globules blancs : 5.700/mm³.

Après quinze jours de repos, on entreprend une cure de consolidation par le glucantime, puis le malade est envoyé en convalescence pendant un mois.

Il est ensuite revu pour bilan :

- légère hypergammaglobulinémie à 24,3 % ;
- formol-leucogel-réaction très légèrement positive ;
- MacLagan : 10 unités Vernes.

OBSERVATION N° 5

Monsieur S...

— Le 8 décembre 1959, M. S... est hospitalisé dans le service pour : « Fièvre irrégulière et œdème des membres inférieurs. »

On est en présence d'un malade amaigri, au facies couperosé, aux conjonctives subictériques, présentant un léger tremblement des extrémités.

De prime abord, on note :

- une ascite de moyenne abondance : matité des flancs, signe du flot, pas de signe du glaçon ;
- un foie et une rate difficilement palpables ;
- un important œdème des membres inférieurs, blanc, prenant le godet ;
 - un léger œdème de la paroi abdominale et des lombes ;
- un léger œdème des organes génitaux externes ;
- aucune circulation collatérale, pas d'hémorroïdes ; le malade n'a jamais présenté de méléna ni d'hématémèse.

Par ailleurs :

- la langue est saburrale et un peu trémulante ;
- du point de vue appareil pleuro-pulmonaire, pas d'épanchement, mais quelques râles sous-crépitaux à la base droite ;
- du point de vue appareil cardio-vasculaire :
 - l'auscultation est normale ;
 - le pouls est à 115 pulsations par minute ;
 - la tension artérielle est à 12,5-8 ;
- l'examen neurologique ne révèle pas de troubles moteurs, ni sensitifs, mais les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, polycinétiques ; il n'existe pas de signe de Babinski ;
- pas de douleur à la pression des masses musculaires ;
- légère désorientation temporo-spatiale ;
- les aveux d'éthylisme ne sont pas obtenus. Il n'existe d'ailleurs pas tellement de signes d'intoxication éthylique :
 - pas de cauchemars nocturnes,
 - ni d'anorexie élective marquée,
 - ni de pituite matinale.

Au total, le malade présente une hépato-splénomégalie fébrile à 39°5, avec poussée ictérique, ascite légère et œdèmes marqués.

Afin de préciser l'étiologie de ce syndrome, plusieurs examens complémentaires sont demandés :

- vitesse de sédimentation : 10 mm à la première heure ; 26 mm à la deuxième heure ;
- bilan rénal satisfaisant, ne révélant aucune anomalie ;
- électrophorèse :

— albumine :	21,2 %
— α_1 -globuline :	5,4
— α_2 -globuline :	9,6
— β -globuline :	12,6
— γ -globuline :	51,2
- urée sanguine : 0,20 g/litre ;
- formule-numération :

 - globules rouges : 3.580.000/mm³

- globules blancs : 7.600 /mm³
- poly. neutro. : 65 %
- poly. baso. : 0
- poly. éosino. : 0
- lympho. : 19
- mono. : 16
- les épreuves hépatiques sont perturbées :
 - hypoprothrombinémie à 46 %,
 - hyperbilirubinémie à 18 mg/litre,
 - cholestérol total : 1,35 g/litre,
 - test de Gros : 1,2 ml,
 - MacLagan : 35 unités Vernes,
 - Hanger : +++++,
 - test de Ducci : +++++,
 - protides totaux : 73 g/litre,
 - rapport albumine/globuline = 0,6,
 - un test de galactosurie provoquée donne les résultats suivants, après absorption de 40 g de galactose :

Heures	Bocal	Galactose	Volume des urines	Quantité absolue éliminée
8 h	0	0	150 ml	0
10 h	1	7	175 ml	1,22 g
12 h	2	3,2	200 ml	0,64 g
18 h	3	0	150 ml	0
8 h	4	0	200 ml	0

- volume total des urines émises : 875 ml,
- quantité absolue de galactose éliminé : 1,86 g ;
- examen du liquide d'ascite après ponction :
 - Rivalta : +,
 - albumine : 12 g/litre,
 - absence de germes,
 - quelques lymphocytes.
- Le 10 décembre, le malade est mis au traitement suivant :
 - cortancyl ;
 - auréomycine ;
 - diurilix ;
 - protéolysat intra-veineux.

La diurèse est importante, l'ascite disparaît en une quinzaine de jours, les œdèmes fondent plus rapidement, mais la courbe thermique objective de fréquents clochers.

La vitesse de sédimentation augmente : 75 mm à la première heure ; 100 mm à la deuxième heure.

On palpe facilement un foie qui déborde le rebord costal droit de trois ou quatre travers de doigt ; et une rate qui a tendance à augmenter de volume selon une progression régulière, atteignant en janvier 1960 la crête iliaque gauche : c'est une rate ferme, lisse, indolore.

Dix ans auparavant, ce sujet avait été traité pour un paludisme contracté en Indochine. Afin d'éliminer une étiologie palustre, une cure de nivaquine est entreprise du 12 au 22 janvier 1960 :

- la splénomégalie reste énorme malgré ce traitement ;
- la vitesse de sédimentation reste élevée à 70 à la première heure ; 100 à la deuxième heure ;
- les clochers fébriles restent toujours fréquents et toujours aussi élevés ;
- le subictère persiste ;
- par contre :
 - le malade est sec : plus d'ascite ni d'œdèmes,
 - l'état général est bon et l'appétit normal.

S'agit-il d'une splénomégalie qui évolue pour son propre compte maintenant ? Est-on en présence d'un syndrome type Banti ?

Cet hypersplénisme est peut-être d'origine parasitaire. On pense à un kala-azar qui expliquerait :

- cette splénomégalie fébrile ;
- et le déséquilibre protidique objectivé par l'électrophorèse et la perturbation des tests hépatiques.

On cherche à le démontrer :

- une recherche de leishmanies dans le sang reste négative ;
- la formol-leucogel-réaction est négative ;
- le globulin-test est très légèrement positif ;
- une ponction de moelle sternale ne montre aucun parasite à l'examen direct et la culture sur milieu N.N.N. ne pousse pas.

Cette énorme rate n'est-elle que la conséquence d'une hypertension portale par cirrhose éthylique ? C'est peu probable devant l'importance de cette splénomégalie. D'autre part, il n'existe aucun autre signe d'hypertension portale, et comment expliquer cette fièvre anarchique qui ne répond à aucune systématisation ?

— Le 10 février, on fait une ponction de moelle iliaque qui montre de nombreuses leishmanies intra et extra-cellulaires.

La preuve du kala-azar est faite et le malade est mis au glucantime le 13 février, soit plus de deux mois après son hospitalisation.

Après une première série de 15 injections :

- la température est normale et la courbe thermique n'objective plus aucun clocher ;
- le foie a diminué de volume, mais déborde encore d'un travers de doigt ;
- l'état général s'améliore et le malade reprend du poids ;
- le subictère persiste, très léger ;
- mais la rate, bien qu'ayant notablement diminué de volume, persiste toujours, affleurant au rebord costal gauche.

Après deux semaines de repos, on prescrit une cure de consolidation de glucan-time, à l'issue de laquelle :

- le malade est toujours apyrétique ;
- le foie est encore légèrement hypertrophié ;
- la rate est palpable en inspiration profonde.

Le malade est envoyé en convalescence et il nous a été impossible de le reconvoquer pour un bilan complet.

Chez ce malade atteint à coup sûr de kala-azar, comment expliquer l'apparition d'une ascite ? Il semble qu'elle soit consécutive à une cirrhose évoluant en même temps que le kala-azar. Plusieurs observations viennent corroborer cette hypothèse.

Mais quelle est l'origine de cette cirrhose ? Est-elle une complication ? ou évolue-t-elle pour son propre compte, indépendamment de la leishmaniose ?

NAPIER aux Indes, et NATTAN-LARRIER en France, pensent que cette cirrhose serait directement déterminée par le parasite ; cependant que d'autres auteurs (CORONA, SHANKS, DAY) hésitent à établir une relation entre cirrhose et kala-azar, et pensent à l'évolution concomitante de deux affections d'étiologie différente.

OBSERVATION N° 6

Monsieur C...

— Le 9 décembre 1959, M. C... est hospitalisé pour : « Adénopathies inguinales bilatérales. »

Un mois auparavant, au décours d'un épisode fébrile avec frissons et sueurs, est apparue une douleur inguinale gauche, en rapport avec une hypertrophie ganglionnaire. L'extension de ces adénopathies nécessite l'hospitalisation.

A l'examen :

- état général conservé ;
- apyrexie ;
- dans les deux régions inguinales, il existe trois ou quatre ganglions, gros comme des pois, dont l'aspect est discrètement inflammatoire. Ces ganglions ne roulent pas, ils sont liés entre eux par une péri-adénite. Leur consistance est ferme, élastique, leur palpation un peu douloureuse ;
- on découvre dans les territoires axillaires et sus-claviculaires des adénopathies isolées d'allure plus banale ;
- le bord inférieur de la rate est palpable en inspiration forcée ;
- Le foie est dans ses limites ;
- le reste de l'examen est négatif. En particulier, on ne relève aucun signe bucco-pharyngé, pas de troubles hémorragiques. Les téguments sont indemnes de toute dermatose, de toute cicatrice d'élément récent.

En vue d'établir l'étiologie de ces adénopathies, un certain nombre d'examen de laboratoire sont demandés, qui donnent les résultats suivants :

— une formule-numération :

— globules rouges : 4.500.000/mm³

— globules blancs : 10.900/mm³

— poly. neutro. : 56 %

— poly. éosino. : 4

— poly. baso. : 0

— lympho. : 27

— mono. : 13

— la vitesse de sédimentation reste basse à trois examens successifs :

— premier examen : 3 mm à la première heure ; 8 mm à la deuxième heure,

— deuxième examen : 4 mm à la première heure ; 8 mm à la deuxième heure,

— troisième examen : 5 mm à la première heure ; 9 mm à la deuxième heure ;

— les épreuves sérologiques hépatiques sont négatives ;

— la réaction de Paul et Bunnell est négative.

— électrophorèse :

— albumine : 30,6 %

— α_1 -globuline : 6,2

— α_2 -globuline : 11,6

— β -globuline : 12,4

— γ -globuline : 39,2

— test de MacLagan : 14 unités Vernes.

De toutes ces investigations, il ne ressort que :

— une hyperleucocytose à 10.900/mm³ ;

— une hypergammaglobulinémie à 39,2 % ;

— une diminution corrélative du taux des albumines à 30,6 %.

Un adénogramme pratiqué le 15 décembre, par ponction d'un ganglion inguinal gauche, donne lieu à l'interprétation suivante : « Rajeunissement global du ganglion, 10 à 15 % de lymphoblastes, 8 à 10 % de cellules histio-réticulocytaires. Rares mitoses. Présence de quelques leishmanies groupées en amas de vingt à trente éléments à l'intérieur de grosses cellules histio-réticulocytaires. »

Ces lames ont été adressées, pour confirmation, au laboratoire de parasitologie de la Faculté de Médecine de Paris, et les éléments caractéristiques ont été retrouvés.

Des examens biologiques plus orientés n'apportent rien de nouveau :

— globulin-test : négatif ;

— formol-leucogel-réaction : négative ;

— absence de leishmanies dans le sang et dans la moelle.

Il semble donc s'agir d'une leishmaniose, mais est-elle viscérale ou cutanée ?

En faveur du kala-azar, nous retiendrons :

1° L'hypergammaglobulinémie.

2° La découverte de leishmanies dans les ganglions. Mais s'agit-il de *Leishmania donovani* ? Sa différenciation parasitologique est très difficile.

De prime abord, on pourrait évoquer la responsabilité de *Leishmania tropica*. Mais le bouton d'Orient s'accommode rarement d'adénopathies satellites et s'accompagne d'un cortège dermatologique facile à reconnaître : lésions de type furoncleux ou serpiginieux évoluant lentement vers des cicatrices indélébiles. Nous n'en avons trouvé aucune trace chez ce malade.

Leishmania infantum est susceptible de déterminer une forme cutanéoganglionnaire avec des éléments papuleux et prurigineux disséminés sur le tronc les membres, et qui correspondraient, pour certains, à des chancres d'inoculation multiples ou leishmaniomes ; ces éléments dermatologiques pouvant disparaître sans laisser de traces après un certain temps d'évolution.

3° Autre élément en faveur d'un kala-azar : en automne 1959, ce malade a séjourné pendant deux mois dans la région de Palestro, qui, comme nous l'avons mentionné dans notre introduction, est une zone d'endémie leishmanienne assez dense.

Contre l'hypothèse d'un kala-azar, on peut invoquer :

1° La pauvreté du tableau biologique : MacLagan, globulin-test, formol-leucogel-réaction.

2° La très légère hypertrophie splénique qui peut être consécutive à un paludisme ancien, maintenant en poussée évolutive.

L'étiologie palustre a pour elle sa grande fréquence, les ondes fébriles antérieures, le volume modéré de la splénomégalie.

En fait, les ondes fébriles n'ont rien de spécifique, d'autant qu'elles ont vu s'installer à leur décours une réaction ganglionnaire tout à fait inhabituelle dans un paludisme.

A notre sens, la modicité de la splénomégalie, si elle n'est pas le fait d'un kala-azar classique, doit être expliquée par le fait d'une infestation leishmanienne à son extrême début, ce qui expliquerait en outre la carence du tableau biologique.

Le malade a subi une cure de 14 injections de glucantime, à la suite desquelles les ganglions ont disparu et la rate repris son volume normal, apportant ainsi la preuve de l'étiologie leishmanienne de cette splénomégalie.

OBSERVATION N° 7

Monsieur E...

— Le 23 février 1960, M. E... est évacué dans le service pour : « Pyrexie persistante à 39-40° depuis une semaine, n'ayant pas cédé aux antithermiques habituels. »

L'état général est excellent, mais à l'examen, on note :

— une splénomégalie dépassant le rebord costal gauche de deux travers de doigt ;

— une hépatomégalie douloureuse : le foie déborde le rebord costal droit de deux travers de doigt, et son bord inférieur est très douloureux à la palpation ;

on note aussi une douleur à l'ébranlement de la région hépatique ;

- la fosse iliaque droite est douloureuse et empâtée ;
- les fosses lombaires sont libres et indolores.

A l'interrogatoire, on retrouve :

- une diarrhée glairo-sanglante, qui dure depuis trois mois ;
- des vomissements ;
- de fréquents épisodes de sudation accompagnés de frissons.

Un examen d'urines pratiqué peu avant l'admission du malade à l'hôpital, révèle :

- albuminurie à 0,80 g/litre ;
- présence de sels et de pigments biliaires.

La température est à 38° et le pouls à 80 pulsations par minute.

Devant ce tableau, on évoque trois diagnostics :

- néphro-typhus ;
- paludisme ;
- amibiase hépatique.

Les examens suivants sont pratiqués :

- une hémoculture qui se révèle négative ;
- un séro-diagnostic de Widal qui est faiblement positif, mais le malade a été vacciné et a eu une injection de rappel il y a trois mois ;
- un hémogramme :

- globules rouges : 4.040.000/mm³
- globules blancs : 3.900/mm³
 - poly. neutro. : 65 %
 - poly. éosino. : 1
 - poly. baso. : 0
 - lympho. : 19
 - mono. : 15

- recherche d'amibes et de kystes dans les selles : négative ;
- une vitesse de sédimentation : 21 mm à la première heure ; 42 mm à la deuxième heure ;
- une recherche d'hématozoaires : négative ;
- une urée sanguine : 0,45 g/litre ;
- cholestérol : 1,50 g/litre ;
- MacLagan : 15 unités Vernes ;
- Hanger : + + +.

En attendant les résultats de ces examens, le traitement suivant avait été prescrit :

- chloramphénicol ;
- auréomycine ;
- cortancyl.

- Le 5 décembre, l'apyrexie est obtenue, qui dure deux jours, mais le 7 décembre :
 - reprise thermique avec clocher à 40°4 ;
 - frissons ;
 - céphalées ;
 - sueurs.

Une recherche d'hématozoaires à la goutte épaisse est pratiquée avec du sang prélevé à l'acmé fébrile. Elle est négative et ne montre aucun parasite. Malgré

cela, le malade est mis à la quinine pendant trois jours. On ne note aucune amélioration et la température se stabilise entre 38° et 39°.

Tout traitement est alors suspendu, et le 14 décembre, le malade est apyrétique. Mais le 17 décembre, reprise évolutive :

- température à 39° ;
- splénomégalie toujours inchangée ;
- le foie n'est plus douloureux, mais toujours hypertrophié ; on accroche facilement son bord inférieur sous le rebord costal droit ;
- une formule numération montre :
 - globules rouges : 2.760.000/mm³
 - globules blancs : 5.800/mm³
 - poly. neutro. : 63 %
 - poly. éosino. : 1
 - poly. baso. : 0
 - lympho. : 25
 - mono. : 11

On prescrit alors :

- tétracycline ;
- auréomycine ;
- cortancyl.

Cette thérapeutique n'a aucune influence sur la température. La courbe thermique objective des rémissions et de très fréquents clochers, survenant indifféremment le matin ou le soir.

— Le 25 mars, devant :

- l'aspect de la courbe thermique ;
- la non influence de toute thérapeutique ;
- l'hépto-splénomégalie ;
- la perturbation des tests hépatiques ;
- l'anémie avec leucopénie ;

on envisage l'hypothèse d'un kala-azar et l'on essaye d'en faire la preuve :

- on recherche les leishmanies dans le sang et dans la moelle osseuse, mais sans aucun résultat ;
- la formol-leucogel-réaction est négative ;
- électrophorèse :
 - albumine : 35,2 %
 - α_1 -globuline : 2,9
 - α_2 -globuline : 5
 - β -globuline : 13,7
 - γ -globuline : 43,2

— Le 1^{er} avril, malgré l'absence de certitude quant au diagnostic de kala-azar, le malade est mis au glucantime.

— Le 2 avril, le lendemain de la première injection, la température tombe à 36° le matin pour remonter à 36°9 le soir et se stabiliser ensuite aux alentours de 37° les jours qui suivent.

— Le 14 avril, après une série de 14 injections de glucantime :

- l'apyrexie est totale ;

- l'état général est excellent ;
- le foie a repris son volume normal ;
- la rate n'est plus palpable, mais encore percutable.

Après deux semaines de repos, on entreprend une cure de consolidation de 14 injections de glucantime, puis le malade est envoyé en convalescence.

- Il est revu le 15 mars pour bilan :
 - du point de vue clinique :
 - état général excellent,
 - apyrexie totale,
 - foie et rate ont repris un volume tout à fait normal ;
 - hémogramme :
 - globules rouges : 4.460.000/mm³
 - globules blancs : 7.400/mm³
 - poly. neutro. : 62 %
 - poly. éosino. : 2
 - poly. baso. : 1
 - lympho. : 25
 - mono. : 10
 - urée : 0,25 g/litre ;
 - MacLagan : 10 unités Vernes ;
 - électrophorèse :
 - albumine : 45,5 %
 - α_1 -globuline : 0,4
 - α_2 -globuline : 5
 - β -globuline : 12,9
 - γ -globuline : 36,2

OBSERVATION N° 8

Monsieur T...

— Le 23 novembre 1960, M. T... nous est adressé pour : « Hépatomégalie fébrile chez un malade présentant, depuis quatre mois, de forts accès thermiques quotidiens ou bi-quotidiens.

Bien que des examens répétés n'aient jamais permis de retrouver d'hématozoaires sur plusieurs lames de sang examinées à la goutte épaisse, il a tout d'abord été prescrit un traitement antipaludéen d'épreuve, correctement suivi.

Au bout d'un mois, la constatation d'une importante splénomégalie a fait soulever le diagnostic de kala-azar. Mais, ni la ponction sternale, ni des examens de sang répétés n'ont permis de mettre en évidence de leishmanies. D'autre part, la formol-leucogel-réaction est négative.

Depuis, les traitements ont alterné : tantôt reprise des injections de quinine, tantôt administration d'antibiotiques. Les accès fébriles n'en ont été nullement influencés. »

A son entrée dans le service, l'examen montre :

- un malade pâle, aux orbites creusées d'un cerne profond ;

- l'abdomen tendu, bombant largement, contraste avec le thorax amaigri et les membres graciles ;
- la rate est énorme, atteignant en largeur la ligne ombilicale, et descendant jusqu'à l'épine iliaque antéro-supérieure. Sa consistance est ferme ;
- le foie déborde de trois travers de doigt le rebord costal gauche. Il est de consistance molle ;
- de petits ganglions durs, roulant sous le doigt, sont perçus au niveau de la région cervicale et à un moindre degré dans les régions axillaires et inguinales ;
- le pouls est rapide ;
- la tension artérielle basse, à 10-7 ;
- les bruits du cœur sont réguliers et bien frappés ;
- le reste de l'examen est négatif.

Les examens de laboratoire ont donné les résultats suivants :

— formule-numération :

- globules rouges : 2.400.000/mm³
- globules blancs : 4.300/mm³
 - poly. neutro. : 40 %
 - poly. baso. : 0
 - poly. éosino. : 4
 - lympho. : 46
 - mono. : 10

— MacLagan : 12 unités Vernes ;

— la formol-leucogel-réaction reste toujours négative ;

— une recherche de leishmanies dans la moelle et dans le sang reste négative ;

— électrophorèse :

- albumine : 36,2 %
- α_1 -globuline : 4,2
- α_2 -globuline : 9,2
- β -globuline : 4,8
- γ -globuline : 35,6

Malgré l'absence de preuves parasitologiques et la négativité de la formol-leucogel-réaction, nous estimons que le diagnostic de kala-azar est cliniquement certain.

— Le 1^{er} décembre 1960, nous décidons d'entreprendre une cure de glucantime.

Après une cure de 15 injections de glucantime, le malade est en très nette voie de guérison :

- l'état général est transformé : le malade reprend du poids et de l'appétit ;
- l'apyrexie est totale. Les frissons et sueurs ont complètement disparu ;
- le foie a nettement diminué de volume, dépassant encore le rebord costal droit d'un travers de doigt. Il a retrouvé une consistance normale ;
- la rate a diminué de moitié.

Devant ces résultats presque inespérés après une seule cure de glucantime, on suspend tout traitement. On ne note aucune reprise évolutive du processus.

Après quinze jours d'abstention thérapeutique totale, on prescrit une deuxième cure de glucantime.

Puis le malade est envoyé en convalescence dans un centre de repos pendant un mois.

Le malade est alors réhospitalisé pour dresser un bilan complet de son état :

a) Cliniquement :

- état général excellent, l'aspect du malade est transformé. Il a repris 11 kg depuis le début de son hospitalisation ;
- l'apyrexie est totale ;
- le foie a repris un volume tout à fait normal ;
- cette rate qui était énorme a fondu. Elle est seulement palpable du bout des doigts en inspiration forcée.

b) Biologiquement :

- l'anémie est complètement réparée et la formule-numération tout à fait normale, comme le prouve l'hémogramme :
 - globules rouges : 5.100.000/mm³
 - globules blancs : 7.000/mm³
 - poly. neutro. : 65 %
 - poly. baso. : 0
 - poly. éosino. : 3
 - lympho. : 23
 - mono. : 9
- MacLagan : 7 unités Vernes ;
- électrophorèse :
 - albumine : 50,2 %
 - α_1 -globuline : 6,2
 - α_2 -globuline : 4,8
 - β -globuline : 10,4
 - γ -globuline : 28,4

En conclusion, chez un malade présentant depuis quatre mois un tableau clinique de kala-azar typique, on ne peut mettre en évidence de leishmanies.

Un traitement au glucantine entraîne rapidement la normalisation de la température et la régression d'une hépato-splénomégalie considérable, faisant la preuve de l'origine leishmanienne de l'affection.

OBSERVATION N° 9

Monsieur J...

— Le 16 janvier 1961, M. J... est évacué dans le service avec le billet suivant :
« Malade présentant depuis le 3 janvier :

- une température en plateau avec pouls dissocié ;
- une rate débordant de deux travers le doigt le rebord costal gauche et très douloureuse à la palpation ;
- une fosse iliaque droite gargouillante, mais non douloureuse ;
- une leucopénie à 3.800 leucocytes/mm³, avec granulopénie et une lymphocytose à 47 %.

On pense à une salmonellose, et le malade est mis au chloramphénicol à doses croissantes : l'effet est nul sur la courbe thermique qui est très désarticulée et sur la splénomégalie qui est toujours identique.

Hémoculture, coproculture et séro-diagnostic de Widal sont négatifs. »

A l'arrivée dans le service :

- l'état général est bien conservé. Le malade n'a pas maigri et a conservé un excellent appétit ;
- la rate est très douloureuse et dépasse de trois travers de doigt le rebord costal gauche ;
- le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord costal droit, il est peu sensible et sa consistance est ferme ;
- la température est normale le matin pour monter le soir jusqu'à 39°9 ;
- on ne retrouve aucun trouble digestif.

L'éventualité d'une salmonellose devant être écartée, on envisage deux hypothèses :

- accès palustre ;
- leishmaniose.

Le malade est mis à la quinine en attendant les résultats des examens de laboratoire suivants :

- vitesse de sédimentation :
 - 58 mm à la première heure ;
 - 95 mm à la deuxième heure ;
- hémogramme :
 - globules rouges : 2.700.000/mm³
 - globules blancs : 4.200/mm³
 - poly. neutro. : 39 %
 - poly. éosino. : 0
 - poly. baso. : 0
 - lympho. : 57
 - mono. : 4
- recherche d'hématozoaires à la goutte épaisse : négative ;
- test de MacLagan : 10 unités Vernes ;
- test de Hanger : ++ ;
- formol-leucogel-réaction : négative ;
- recherche de leishmanies dans le sang : négative ;
- globulin-test : positif ;
- électrophorèse :
 - albumine : 52 %
 - α_1 -globuline : 2
 - α_2 -globuline : 6
 - β -globuline : 10
 - γ -globuline : 30

La courbe thermique est très irrégulière et présente des clochers à 39-39°5, surtout entre 18 et 21 heures.

Les trois jours de quinine ne donnent aucun résultat.

Devant ces échecs thérapeutiques successifs, cette anémie à 2.700.000 hématies/mm³, cette hépato-splénomégalie, cette température anarchique et irrégulière,

les résultats des examens de laboratoire, on fait une ponction sternale qui donne les résultats suivants : « Moelle riche, peu diluée, absence d'éléments anormaux, semblant (pour le territoire examiné) peu plastique pour l'importance de l'anémie (confirmée par le taux des réticulocytes). Présence de leishmanies libres, en amas ou isolées. »

— Le 20 janvier, on prescrit une cure de 14 injections de glucantime. L'effet est spectaculaire sur la température qui, le lendemain, est à 36°7 pour tomber le 23 janvier à 35°3, et remonter ensuite le 25 janvier à 37° et s'y maintenir ensuite dans les jours suivants.

— Le 31 janvier :

— le foie a repris un volume normal ;

— la splénomégalie a pratiquement disparu, la rate étant très légèrement palpable en inspiration profonde.

— Le 2 février, après la quatorzième injection de glucantime, on dresse le bilan suivant :

— état général excellent ;

— malade totalement apyrétique depuis le 21 janvier ;

— l'hépatomégalie a complètement disparu, tandis que la splénomégalie demeure encore très légère ;

— hémogramme :

— globules rouges : 4.810.000/mm³

— globules blancs : 5.300/mm³

— poly. neutro. : 48 %

— poly. éosino. : 6

— poly. baso. : 0

— lympho. : 23

— mono. : 23

— myélogramme : « Moelle riche, absence d'éléments anormaux, série granulocytaire équilibrée. Du point de vue de la série érythrocytaire : aspect normal des éléments, mais hyperplasie modérée. En conclusion, moelle de réparation d'anémie. Il n'a pas été vue de leishmanies » ;

— électrophorèse :

— albumine : 54 %

— α_1 -globuline : 2,5

— α_2 -globuline : 9

— β -globuline : 8,5

— γ -globuline : 26

Après deux semaines de repos, on prescrit une deuxième cure de glucantime de 14 injections. Puis le malade est envoyé en convalescence dans un centre de repos.

A son retour, il ne présente plus aucun signe clinique ni biologique de kala-azar.

Essayons maintenant, à la lumière de nos 9 observations, de dégager les éléments les plus constants et les plus typiques du kala-azar.

I. — SUR LE PLAN CLINIQUE

A côté de signes accessoires, deux signes sont toujours retrouvés et ont une très grande valeur d'orientation. Ce sont :

1° LA TEMPÉRATURE

Elle est essentiellement irrégulière, anarchique, à plusieurs clochers quotidiens. Elle n'obéit ni aux antithermiques habituels, ni aux antibiotiques. Les nombreux essais thérapeutiques qui sont rapportés dans nos observations le montrent bien.

2° LA SPLÉNOMÉGALIE

Elle existe toujours. De volume variable, elle est soit à peine palpable, soit énorme, mais le plus souvent, la rate dépasse le rebord costal gauche de trois ou quatre travers de doigt.

Nous rapportons dans une de nos observations (*obs. n° 8*) le cas d'une rate atteignant en largeur la ligne ombilicale, et descendant jusqu'à l'épine iliaque antéro-supérieure.

La rate est de consistance ferme, dure. Elle est lisse et généralement indolore.

Fait capital, que nous avons retrouvé dans toutes nos observations : cette splénomégalie s'installe de façon progressive.

3° Accessoirement, on peut signaler :

L'HÉPATOMÉGALIE qui est quasiment constante ; mais elle n'a de valeur que dans la mesure où elle est associée à la splénomégalie.

Quant aux ADÉNOPATHIES, elles sont assez rarement retrouvées.

II. — SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

Nous retrouvons de nombreux éléments d'orientation :

1° L'ANÉMIE

Elle est constante et souvent très marquée : à 2.760.000 hématies/mm³ dans notre *observation n° 7*, et à 2.700.000 hématies/mm³ dans notre *observation n° 1*.

2° L'HYPERGAMMAGLOBULINÉMIE

Elle est toujours retrouvée à l'électrophorèse :

— observation n° 1	36,4 %
— observation n° 2	34,3
— observation n° 3	41,2
— observation n° 4	34,2
— observation n° 5	51,2
— observation n° 6	39,2
— observation n° 7	43,2
— observation n° 8	35,6
— observation n° 9	30

3° LES TESTS DE FLOCCULATION

Ils présentent un intérêt limité parce que d'une part, ils ne sont pas spécifiques du kala-azar, et que d'autre part les indications qu'ils donnent sur le déséquilibre protidique n'ont pas la rigueur de celles fournies par l'électrophorèse. Ainsi :

— Pour le test de Hanger à la céphaline-cholestérol, nous avons les résultats suivants :

— observation n° 2	+++
— observation n° 3	+++
— observation n° 4	++++
— observation n° 5	++++
— observation n° 7	+++
— observation n° 9	++

— Pour le test de MacLagan au thymol, nous avons les résultats exprimés en unités Vernes :

— observation n° 1	32
— observation n° 2	35
— observation n° 3	50
— observation n° 4	20

— observation n° 5	35
— observation n° 6	14
— observation n° 7	15
— observation n° 8	12
— observation n° 9	10

4° LA FORMOL-LEUCOGEL-RÉACTION

— observation n° 1	positive
— observation n° 2	douteuse
— observation n° 3	positive
— observation n° 4	positive
— observation n° 5	négative
— observation n° 6	négative
— observation n° 7	négative
— observation n° 8	négative
— observation n° 9	négative

Il est remarquable que dans les 4 cas de kala-azar confirmés parasitologiquement, on ne retrouve qu'une formol-leucogel-réaction qui ne soit pas négative, et encore est-elle douteuse (*obs. n° 2*). Ceci prouve qu'il ne faut pas attendre de cette réaction une certitude ou une infirmation quant au diagnostic de kala-azar.

5° LE GLOBULIN-TEST

Il n'est pas plus fidèle :

— observation n° 1	positif
— observation n° 2	négatif
— observation n° 3	négatif
— observation n° 4	positif
— observation n° 5	positif
— observation n° 6	négatif
— observation n° 9	positif

Il est positif dans 2 de nos kala-azar « parasitologiques » (*obs. n°s 5 et 9*) et négatif dans les 2 autres (*obs. n°s 2 et 6*).

III. — SUR LE PLAN PARASITOLOGIQUE

La mise en évidence du parasite donne la certitude du diagnostic. Dans nos observations, les parasites n'ont été retrouvés que quatre fois :

— observation n° 2	dans le sang
— observation n° 6	dans la moelle
— observation n° 5	dans les ganglions
— observation n° 9	dans la moelle

Les parasites n'ont jamais été recherchés par ponction splénique, en raison des risques encourus.

• Comment juger de l'effet thérapeutique du glucantime ?

— Le test le plus fidèle est, sans conteste, la courbe thermique. Au bout d'une semaine de traitement, dix jours au maximum, la température revient à la normale.

Dans une de nos observations, nous avons noté une chute thermique à 36°7 après la deuxième injection de glucantime (obs. n° 9).

— La splénomégalie, si elle met un certain temps à régresser complètement, n'en est pas moins très favorablement influencée par la thérapeutique antimonlée. Ainsi :

<i>Observations</i>	<i>Avant traitement</i>	<i>Après traitement</i>
N° 1	Rate de 5 travers de doigt	Rate de 2 travers de doigt
N° 2	Rate de 2 travers de doigt	Rate percutable
N° 3	Rate de 4 travers de doigt s'étendant à la région épigastrique	Pôle inférieur de la rate accessible en inspiration forcée
N° 4	Rate de 1 travers de doigt	Rate normale
N° 5	Rate atteignant la crête iliaque gauche	Rate palpable en inspiration forcée
N° 6	Rate palpable en inspiration profonde	Rate normale
N° 7	Rate de 2 travers de doigt	Rate normale
N° 8	Rate énorme atteignant en largeur la ligne ombilicale et en hauteur l'épine iliaque antéro-supérieure	Rate palpable en inspiration forcée
N° 9	Rate de 2 travers de doigt	Rate palpable en inspiration forcée

— Sur l'état général, l'effet du glucantime est excellent. Le malade est très rapidement transformé.

CONCLUSIONS

Le diagnostic de kala-azar doit passer par trois étapes :

- 1° Une étape clinique de présomption : toute splénomégalie progressive, avec hépatomégalie et fièvre anarchique, au long cours doit faire évoquer le diagnostic de kala-azar.
- 2° Une étape biologique de probabilité :
 - signes hématologiques : anémie et leucopénie ;
 - signes humoraux traduisant un déséquilibre des protéines sériques. Le plus sûr étant une hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse.
- 3° Une étape parasitologique de certitude : la mise en évidence du parasite dans les frottis de moelle osseuse, de foie, de rate, de ganglion, ou dans le sang périphérique.

Dans les cas où le parasite n'est pas mis en évidence, doit-on conclure que le malade est vierge de toute infestation leishmanienne ? Assurément non. Il est certain que, dans une telle éventualité, ou bien l'examen microscopique n'a pas été assez minutieux, ou bien l'aiguille de ponction n'a recueilli qu'un fragment sain de pulpe médullaire ou splénique.

Quelle ligne de conduite doit-on, alors, adopter ?

- soit s'acharner, par des examens répétés de la rate, du foie, de la moelle osseuse, du suc ganglionnaire, du sang périphérique, à mettre le parasite en évidence ;
- soit entreprendre un traitement d'épreuve.

La première attitude doit être, à notre avis, formellement rejetée. En effet, chez ces malades asthénisés, sujets aux troubles de la crase sanguine, les ponctions, et particulièrement celles de rate, sont loin d'être inoffensives, en dépit de toutes les précautions prises.

On est, par contre, en droit, lorsque le diagnostic de kala-azar est étayé par un tableau clinique complet et lorsque le laboratoire apporte la probabilité du diagnostic, d'instituer un traitement d'épreuve. D'autant que nous possédons maintenant, avec le 2168 R.P., un produit pratiquement inoffensif et dont l'action est manifeste en peu de jours, une semaine au maximum.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MOLLARET

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- CHOIZAT, RÉVOL, CREYSEL et MOREL. — Un cas de kala-azar guéri rapidement par le 2168 R.P. et la diamidine. (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Lyon*, 12 mai 1947.)
- BENHAMOU. — Le kala-azar en A.F.N. (*Journal Médical Français*, novembre 1934.)
- GIRAUD. — A propos de la communication de M. Jean-Robert d'Eshougues : kala-azar sans parasites décelables, guérison rapide par le traitement d'épreuve. (*B.M. Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 6-13 mai 1949, 65, n° 15-16, 66-667.)
- MAKARI (G.). — Le test de floculation céphaline-cholestérol dans le kala-azar. (*Soc. Trop. Méd. Hyg.*, décembre 1946, 49, n° 6.)
- PIÉRI. — Données pratiques sur le kala-azar. (*Gazette Médicale de France*, juillet 1949, 56, n° 13, 521-525.)
- ROBERT D'ESHOUQUES (J.). — Kala-azar sans parasites décelables ; guérison rapide par le traitement d'épreuve. (*B.M. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 11-18 mars 1949, 65, n° 9-10, 416-521.)
- SARRADON. — Le kala-azar, étude clinique, revue générale. (*Gazette des Hôpitaux*, 1934, n° 74.)
- SOHIER (R.). — Un nouveau produit stibié, l'antimoniate de N-méthyl-glucamine (2168 R.P.) pour le traitement de la leishmaniose viscérale. (*Soc. Méd. de Lyon*, 5 septembre 1947, n° 664, 629-634.)
- MAURIC et coll. — A propos de quelques cas de leishmanioses viscérales observés à l'Hôtel-Dieu de France à Beyrouth. (*Semaine des Hôpitaux*, 1949, t. XXIV, pp. 2511-2513.)
- GIRAUD. — Kala-azar. (*Traité de Médecine*, Paris, Masson, 1948, t. II.)
- GIRAUD et GAUBERT. — Diagnostic du kala-azar méditerranéen. (*Presse Médicale*, 1938, pp. 4-5.)
- GIRAUD, MOLLARET, MONGE. — Trois cas de splénomégalie chez l'adulte ; guérison par le traitement stibié. (*Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1934, t. L, pp. 468-469.)

- D'OELNITZ. — Le kala-azar méditerranéen. (Paris, Masson, 1933.)
- D'OELNITZ. — Eléments du diagnostic du kala-azar méditerranéen. (*Presse Médicale*, 1932, pp. 756-760.)
- OLMER (D.) et OLMER (J.). — Kala-azar autochtones de l'adulte. (*Presse Médicale*, 1933, pp. 369-371.)
- OLMER (J.). — Kala-azar de l'adulte. (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1939, t. XLVII, pp. 1506-1510.)
- OLMER. — Splénomégalie fébrile guérie par l'antimoine. (*Presse Médicale*, 1952, t. LX, p. 623.)
- ROBERT D'ESHOUGUES (J.). — Kala-azar sans parasites décelables ; guérison rapide par le traitement d'épreuve. (*Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, t. LXV, pp. 416-421.)
- GÉLIN. — Les splénomégalias parasitaires. (*Le Sang*, 1953, t. XXIV, pp. 638-661.)
- STORTI (E.). — Diagnostic des maladies du sang. (Doin et Cie, 1959.)
- GIRAUD (Paul), BERNARD (René), GUERRINI-PÉLISSIER (Raoul et Liliane). — Nouveau progrès en matière de traitement de la leishmaniose viscérale. (*Presse Médicale*, 1948, n° 43, pp. 519-520.)
- SCHNEIDER (J.). — Aspects cliniques des leishmanioses en France. (*Feuillets Médicaux*, fasc. n° 28, octobre 1957.)
- ESCHER (D.), LAHAM (E.) (Beyrouth). — Le traitement des leishmanioses cutanées par l'antimoniote de N-méthyl-glucamine. (*Journal de Médecine de Lyon*.)
- DUFFY et DAVISON. — Kala-azar chez trois anciens combattants. (*Am. J. Méd. Sc.*, 1949, t. CCXVII, pp. 21-27.)
- OLMER, MONTAGNIER, MIGNARDON. — Deux nouveaux cas de kala-azar de l'adulte. (*Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1939, t. LV, pp. 682-685.)
- JOYEUX (Ch.) et SICE (A.). — Précis de médecine coloniale. (Masson et Cie, 1942.)
- GIRAUD (P.), MONTUS, SARDOU et GAUBERT. — Le diagnostic du kala-azar par la ponction ganglionnaire. (*Bull. Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1936, t. LII, pp. 1493-1497.)

